

Family list

1 family member for:

JP52110835

Derived from 1 application.

8

**1 REMEDY FOR IMMUNOLOGICAL DISEASES CONTAINING
BENZANILIDE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT**

Publication info: JP52110835 A - 1977-09-17

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 52-110835
(43)Date of publication of application : 17.09.1977

(51)Int.CI. A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/22
A61K 31/24
A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/22
A61K 31/24

(21)Application number : 51-026779 (71)Applicant : MICROBIAL CHEM RES FOUND
(22)Date of filing : 11.03.1976 (72)Inventor : UMEZAWA HAMAO
TAKEUCHI TOMIO
TAKAMATSU AKIRA
MORI TOSHIAKI

(54) REMEDY FOR IMMUNOLOGICAL DISEASES CONTAINING BENZANILIDE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PURPOSE: Low-toxicity benzanilide derivatives useful for treating chronic allergic diseases which require continued administration for a long period, especially auto-immunological diseases.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開
昭52-110835

⑤Int. Cl ³	識別記号	⑥日本分類	序内整理番号
A 61 K 31/165	ABC	30 G 126.21	7432-44
	ABF	30 G 128.11	7432-44
A 61 K 31/19	ABC	30 G 128.121	7432-44
	ABF	30 G 127.1	7432-44
A 61 K 31/22	ABC	30 H 211	5727-44
	ABF	30 H 23	5727-44
A 61 K 31/24	ABC		
	ABF		

⑦公開 昭和52年(1977)9月17日

発明の数 1
審査請求 有

(全 12 頁)

⑧ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

⑨特 願 昭51-26779

⑩出 願 昭51(1976)3月11日

⑪發明者 梅沢浜夫

東京都練馬区豊玉北4丁目23番地

⑫發明者 竹内富雄

東京都品川区東五反田5-1-11

⑬出願人 財団法人微生物化学研究会

東京都品川区上大崎3丁目14番23号

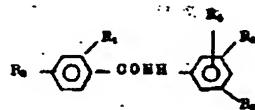
⑭代理 人 弁理士 矢野武 外1名

最終頁に続く

発明の範囲
発明の名称 ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

発明の範囲

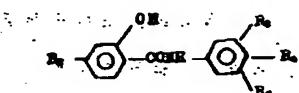
2. 次の一概式



〔式中、Rは本開基、又は-O-O-X (Xは低級アルキル基、又はフェニル基を示す)。R1は水素原子、ヘロゲン原子、低級アルキル基、又はフッ素換低級アルキル基を示す。R2及びR3は水素原子、ヘロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示し、R2は2'位又は4'位のいずれかに置換した水素基又は低級アルキル基、-O-O-X (Xは上記で示すものと同じ意味をもつ)又は-O-OH(000基を示す)で被わされるベンズアニリド説明書の範囲第4項記載の免疫疾患治療剤。〕

と誘導体を有効成分として、その1種又は2種以上に不活性な異構用基を加え又は加えずしてなる免疫疾患治療剤。

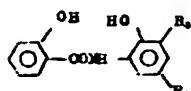
2. 次の一概式



〔式中、Rは本開基、又は-O-O-X (Xは低級アルキル基又はフェニル基を示す)。R1は水素原子、ヘロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基、又はコキシ基、-O-OH(000基又は-O-O-X (Xは低級アルキル基又はフェニル基を示す))で被わされるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第4項記載の免疫疾患治療剤。〕

ベンメアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療用。

6 次式



[式中、R4及びR5は水素原子、ハロゲン原子及び炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す]で

7 覆わされるベンメアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療用。

8 5', 5'-ジクロロ-2,2'-ジヒドロキシベンメアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療用。

9 免疫疾患治療用が自己免疫疾患治療用である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療用。

10 投与単位表面あたりの投与量が10~500mgである特許請求の範囲第2項記載又は2項記載の免疫疾患治療用。

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

2 免疫疾患治療用が多発性硬化症(MS)治療用である特許請求の範囲第2項記載又は2項記載の免疫疾患治療用。

3 免疫疾患治療用が皮膚アレルギー治療用である特許請求の範囲第2項記載又は2項記載の免疫疾患治療用。

4 皮膚アレルギー治療用が接触性アレルギー治療用である特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療用。

10 投与単位表面あたりの投与量が10~500mgである特許請求の範囲第2項記載又は2項記載の免疫疾患治療用。

11 製剤の投与形態が錠剤である特許請求の範囲第10記載の免疫疾患治療用。

12 製剤の投与形態がカプセル用である特許請求の範囲第10記載の免疫疾患治療用。

13 製剤の投与形態が注射用である特許請求の範囲第10記載の免疫疾患治療用。

6 有効成分のベンメアニリド誘導体を1~20重量%含有する軟膏剂である特許請求の範囲第2項記載又は2項記載の免疫疾患治療用。

7 有効成分のベンメアニリド誘導体を1~20重量%含有する生用である特許請求の範囲第2項記載又は2項記載の免疫疾患治療用。

8 発明の詳細な説明

本発明は種々の免疫疾患抑制作用を有するベンメアニリド誘導体を含む免疫疾患治療用に關し、

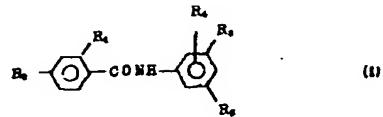
9 特に詳しくは免疫学的疾患及び免疫学的反応の関与する炎症疾患に対し、治療効果を有するベンメアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療用を開発する。

10 本発明者は先にベンメアニリド系化合物のうち、ヒステオシン脱炭酸酵素の活性を強く阻害するものを見出し、これらの化合物が抗炎症作用を示すことから、医薬としてアレルギー症の治療、胃酸分泌抑制、抗炎症、解熱等の治療用として有効

であることを発見し、これららの製造方法に関する特許として、特願昭47-57585, 48-19899, 48-44922,

48-45990, 48-72451, 48-140111を出願した。

本発明者は上記及び上記以外の化合物を含む一連のベンメアニリド誘導体の薬理作用につき更に検討をおこなった結果、これら化合物のうち次の一般式



11 [式中、R4は水素原子、又は-O-C(=O)-Y(Yは低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、R5は水素原子、又は低級アルキル基、フェニル基換低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。R1及びR2は水素原子、ニトロ基、低級アルキル基又はハロゲン原子を示す。R3は2'又は4'位に置換された水素原子、低級アルコキシ基、又は-O-C(=O)-Y(Yは上記で示すものと同様)を示す。]

同じ意味をもつ）、又は-0-0H₂000Eを示す）で示される化合物が強い免疫応答抑制作用を示し、個々の免疫学的反応に伴うアレルギー症状を抑制する効果をもつことを見出した。

筆者、多様手術及び自己免疫疾患等の治療に用いられる免疫抑制剤としては、シクロホスファミド、アザチオプリン、6-メルカブトプリン等の調節作用をもつ化合物が知られ、又マイトマイン、ヒューロマイシン等の広範囲抗生物質が知られているが、それらの作用は主として細胞膜に作用るものであり、又対症療法的にはステロイド剤も用いられているが、これらはいずれも長期投与では重篤な副作用が認められるため長期の連続投与が必要とされる自己免疫疾患等の治療薬としては適当とはいえない。

これに対し本発明の免疫疾患抑制剤の特徴点である一般式Ⅰで示される化合物は、これら全般的に見ると異なりその作用は細胞膜性にあづくもので

なく、極めて毒性の少ない化合物であって、長期の連続投与を必要とする慢性アレルギー性疾患等に自己免疫疾患を発症する疾患の活性物質として極めて有用である。不免疫抑制は活性成分として上記一般式Ⅰで示されるベンズアニリド誘導体、の1種又は2種以上に富む不活性な蛋白質結合物質を加え又は加えない組成物である。

一般式Ⅰで示される化合物の免疫作用は以下の試験結果から明らかにされた。

＜実験試験＞

本発明の化合物の過敏症アレルギー反応に対する抑制効果は、例えば Lagrange (Lagrange, P. H. et al. J. Exp. Med. 149, 526 (1974)) の方法により、SRBCをアジュベンドなしにマウス脛部足趾に皮下注射して免疫した後、4日後に他方の足趾に抗原SRBCを接種して誘発される足趾腫脹を24時間後に測定し、免疫時 (day 0) → 第1回接種時 → 又は誘発時 (day 4) → ~~化合物投与~~ に化合物Ⅰを投与

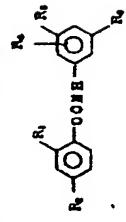
したときの腫脹の程度を比較することにより評価される。
例えば、第1回にSRBC接種により誘発される過敏症アレルギー反応に対する化合物Ⅰの効果を測定し、実験1は免疫時にかける投与結果を、実験2は誘発時にかける投与結果を、左に脛部内注射、右に趾口投与の結果を示す。第1回に示した様に誘発時 (day 4) に化合物Ⅰを投与したものは脛部及び趾口のいずれの投与でも炎症腫脹が抑えられ、特に1mg/マウス (10~20mg/kg) の投与では完全にこれを阻止したとしかじ、免疫時 (day 0) に投与したものではその抑制は弱いか、又は殆んどみられない。

一般式Ⅰで示される主なる化合物についてその1種/マウスを免疫時及び誘発時に脛部内投与したときの足趾腫脹の抑制率を第1表に示す。

なお、本報には説明する1次抗体産生抑制効果もまとめて示されている。

上記の過敏症アレルギー反応に対する抑制作用が非特異的を消失効果によるものでないことは、カラダニン浮遊に対し強い抑制効果を示すワスピリン、メフェナム酸、インドメタシン等の薬物、マウスを投与した場合、上記過敏症アレルギー反応は殆んど抑制されず、又ロイペプチド、ペプチド、キモスタチン等のプロテアーゼ阻害活性を有する物質を投与した場合にも抑制がみられないことが明らかである。

圖 1 表 一般式(1)で示される化合物の多環化合物に対する抑制率



化粧品 番号	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	活性化剤の作用		添加アラルキニン作用	防腐効果	殺菌効果
								活性化剤	生分解性			
1	CH ₃	H	Cl	4'-OH			Cl	-	-	++	++	++
2	OH	H	Cl	4'-OH			Cl	-	-	++	++	++
3	OH	H	Cl	4'-OCH ₃			Cl	-	-	++	++	++
4	OCOOCH ₃	H	Cl	4'-OCOOCH ₃			Cl	-	-	++	++	++
5	OCOOCH ₃	H	Cl	4'-OCOOCH ₃			Cl	-	-	++	++	++
6		H	Cl	4'-OCOO-			Cl	-	-	++	++	++
7	OCOOCH ₃	H	Cl	2'-OCOOCH ₃			Cl	-	-	++	++	++

化合物	A	電気泳動				R ₀	R ₁	過酸化アルルギー抑制作用			生卵作用
		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅			光抑制活性	酵素活性		
23	OH	H	Cl	2'-OH	H	-	-	-	+	+	
24	OH	P	Cl	4'-OCOCH ₃	H	-	-	+	+	+	
25	OCOCH ₃	H	Cl	2'-OCOCH ₃	H	-	-	+	+	+	
34	OH	H	H	4'-NO ₂	H	-	-	+	+	+	
27	OH	H	H	4'-OCOCH ₃	H	-	-	+	+	+	
28	OH	P	H	4'-OCOCH ₃	H	-	-	+	+	+	
19	OH	CH ₃	H	4'-OCOCH ₃	H	-	-	+	+	+	
39	OH	OP ₂	H	4'-OCOCH ₃	H	+	-	+	+	+	
51	OH	P	H	4'-OCOCH ₃ , CH ₃	H	-	-	+	+	-	
32	OCOCH ₃	CH ₃	H	4'-OCOCH ₃	H	-	-	+	+	-	

更に、本発明による化合物の先投疾患に対する効果は実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) に対する顯著な発症抑制及び治療効果によっても実証される。即ち、体重約 300 ± 60 モルモットに脳脊髄成分である塩酸性蛋白 (BP) を誘起抗原として Freund の完全アジンバンドと共に接種すると、毎日点滴より顯著な体重減少と麻痺症状を起こして死亡するが、BP 抗原接種後 5 日目より 21 日目まで化合物-1 を 14mg/モルモット毎日 1 回腹腔内投与した場合には、5 例中 1 例は全く発生せず、他の 4 例は 15~16 日目より後肢麻痺をきたしたが間もなく麻痺症状は消失し、化合物-1 の投与を中止した後も再発はみられず完全に治癒した。

第2図はセルモットのEAEに対する化合物-1の免疫抑制効果を示す図であり、図中△印は後肢マヒ、○印は前肢マヒ、◎印は前肢にも及ぶマヒ、●印は致死状態、■印は死亡。PCAはフロイントの完全アグ。

バンド (Pround's Complete Adjuvant), BPは完全性蛋白を示す。

又、ジエトロクロルベンゼン (DEOB) によって惹起されるモルモットの接触アレルギー反応は、
誘発時に化合物-1を投与することにより有意に抑制される。

モルモットの耳成皮膚面に 10% DEOB アセトン溶液 0.1ml を塗布して屠殺し、14日後にはモルモットの脛膜部を摘出しした後、0.1% DEOB アセトン溶液を塗布すると、24時間後に脛膜部位に損害を発現、及び腫脹が見られる。

誘発前 48, 24 及び 6 小時前に化合物-1をそれぞれ 10mg/kg を腹腔内投与し、誘発後 24 時間目の皮膚反応を観察し、次の判定基準により比較した。
その結果を第 2 表に示す。

第 2 表 DEOB に対する接触アレルギー抑制効果

化合物-1	疾患反応		
	1	2	3
無投与群	+++	+++	+++
-1	+	+	++
-2	+	++	++

+++ 強い発赤と脱毛をともなう強烈
++ 明らかな発赤と軽度の脱毛
+ 軽い発赤
± 無症状の発赤
- 無変化なし

又、体液性抗体の誘導する接触アレルギーであるマウスの全身性アナフィラキシー試験において、誘発時又は誘発時に上記一般式にて示される活性物質を投与すると、アナフィラキシーショック症状の強い抑制効果が認められる。即ち、蛋白アルブミン 100mg を Pround 完全アジュバンドと組みし、均一な懸濁液として day 系マウスの皮下に注射し、4ヶ月後以下のように試験を行った。

この方法によって屠殺されたマウスは、蛋白ア

ルブミン 100mg を腹腔内に投与すると、75~80 分後にショックを起こして死亡する。

第 5 表は化合物-1を誘発時に投与した場合のショック抑制効果を調べ、その結果を示したものである。

第 5 表は代表的な化合物について誘発前に投与した場合の結果を示す。

第 5 表 (I) マウスのアナフィラキシーショック抑制効果

化合物-1 の投与量	誘発時					
	1	2	3	4	5	6
0.25mg/マウス	18	21	22	SV	SV	SV
1.00mg/マウス	22	23	20	SV	SV	SV
効果区	16	25	27	50	88	87

注：化合物-1を誘発時に腹腔内投与

化合物-1	誘発時					
	1	2	3	4	5	6
-3	SV	SV	SV	SV	SV	SV
-2	18	15	SV	SV	SV	SV
-12	SV	SV	SV	SV	SV	SV
-27	SV	SV	SV	SV	SV	SV
効果区	15	18	18	30	87	87

注：化合物を誘発前及び 6 小時に 1mg/マウス 腹腔内投与
SV はショック致死したマウス数はショック抑制効果、死亡までの時間割を示す。

第 5 表及び图に示す様に、对照群がいずれも誘発注射後に強いショック症状を示して死亡するのに對し、一般式の化合物を投与したもののはいずれも高い生存率を示している。

又、一般式で示される化合物はモルモットを用いた受育皮内アナフィラキシー (PAO) の抑制作用を示す。即ち、蛋白アルブミンと Pround 完全アジュバンドを混合したもの、を摘出しモルモットを誘発し、得られた抗血清を用いて PAO 反応に対する化合物-1の作用を検討した。各物の抗血清を 0.1mlずつ正常モルモット皮内に投与し、同時に 50mg/kg の化合物-1を腹腔内に投与した。4 時間後、5% の蛋白アルブミンとエターンスルーパン酸を腹腔内に注射し、部分性抗血清注射部位の青色斑の大きさをノギスで測定した。11 の青色

度を示す抗血清の最大稀釈率を end point とすると、第 4 表に示す様に化合物 -1, -2, -12, -27 を投与したセルモットで PCA 反応の抑制がみられた。

第 4 表 セルモット PCA 抑制効果

化合物名	抗血清の最大稀釈率		
	経口投与 (100mg/kg)	腹腔内投与 (50mg/kg)	
		実験 1	実験 2
对照品	1060	1024	1558
-1	548	64	515
-2	736		
-12	548		
-27	287		

一般式Ⅳで示された化合物の 1 次抗体産生に対する抑制作用は、例えば、羊の赤血球 (SRBC) を抗原として day 系マウスに腹腔内注射して免疫を施し、同時に一般式Ⅳで表わされる活性物質を腹腔内注射又は経口投与し、4 日後にその脾細胞を取り出し、その抗体産生細胞数を測定することにより証明される。

特開昭52-110835(6)

即ち、SRBC10⁶ 個をマウスに静注して免疫を施し、同時に 40⁶, 62.5⁶, 12.5⁶ mg/kg の各量の化合物 -1 (第 1 表参照) を腹腔内注射して 4 日後、脾細胞の抗体産生細胞数を Jerne の方法により検討した。

その結果は第 1 図に示すように、各量の化合物 -1 の投与により抗体産生細胞数の減少を示し、マウスの SRBC に対する 1 次抗体産生の抑制がみられた。しかし、何様の方法による 2 次免疫時の抗体産生抑制効果は化合物 -1 においては認められない。

第 5 図は、マウスの 1 次抗体産生に対する化合物 -1 の抑制効果を示すグラフであり、化合物 -1 を投与しない場合の抗体産生細胞数 (142×10^6 細胞) を 100 とし、化合物 -1 の各投与量に対する抗体産生細胞数の比率で示した。投与量の増加につれて抑制の増強がみとめられる。更に Mishell, Dutton (J. Exp. Med. 126, 425 (1967)) の方法によるマウス

脾細胞培養を用いた *in vitro* の 1 次抗体産生系において、化合物 -1 の添加により抗体産生細胞数は著しく減少するが、培養系中の有核細胞数及び Viable cell count には減少がみられないことから上記の抗体産生抑制は細胞毒性によるものではないことが確認された。

第 1 表に一般式Ⅳで表わされるベンメアニリド誘導体をそれぞれ 1mg/kg マウス腹腔内に投与し、上記の方法により求めた 1 次抗体産生抑制率を示す。

＜毒 性＞

本発明の化合物の毒性は一般に基底値く、これらの化合物をマウスの腹腔内に 1 回投与した際の急性毒性 (LD_{50}) はいずれも 1000mg/kg 以上である。 LD_{50} 代表的な化合物について LD_{50} 値を示すと次の通りである。

第 5 表	
化合物名	LD_{50} (mg/kg)
1	2400
2	2500
4	2800
7	>3600
12	1100
13	1280
15	2200
19	1800
23	1650
25	2500
27	>3000
28	2800
29	2500
30	2400

化合物 -1 のマウス経口投与では、 LD_{50} は 5600mg/kg 以上ラットを用いた場合は、腹腔内投与 2200mg/kg、経口投与では 4200mg/kg 以上で毒性は極めて少ない。又、化合物 -1 及び化合物 -2 をラットに投与し、経口及び腹腔内投与で 125, 50, 200mg/kg、それぞれ 1 ヶ月連続投与した場合にも異常は全く認められなかった。

前述の薬理試験のうち、セルモットの実験的ア

レルギー性臓器炎疾患 (EAE) は自己免疫疾患の一つと考えられ、人における多発性硬化症 (MS) との関連性が予想されているモデル疾患である。

6-メルカプトブリン及びシクロフォスファミド等の公知の免疫抑制剤は中用量に近い投与量でEAE の炎症を抑制するが、投与中止後には炎症を復活して再発することが知られている。

本発明の一般式Iで表わされる化合物は、EAE に対し強い免疫抑制及び抗腫瘍効果を示し、投与中止後も再発がみられない。また公知の免疫抑制剤の様な細胞毒性をもたないため、長期の連続投与によっても直撃的副作用をうける恐れのない化合物であって、MS等の自己免疫疾患に対する本発明の有用性として極めて有用なものであると考えられる。

一般式Iで示される化合物は強い細胞膜安定化作用をもち、特に化合物-1は豚血球の加熱溶血試験でメフェナム酸、インドメタサンと同等の結果

血球膜がみられる。前述の実験試験における化合物-1の投与時期と抑制効果の關係からみて、この化合物の免疫応答に対する抑制作用はおそらくその細胞膜に対する特異的な作用に基づいて、悪性リンパ球と抗体の結合、又は細胞膜 (マストセル等) と抗体との結合の阻害等を阻害することによるものと予想される。

EAE、その他の過延性アレルギーに対する実験成績の結果から、本発明による化合物が過延性アレルギー反応が主たる発症の機転と考えられている自己免疫疾患、例えばリウマチ熱、慢性腎炎、クマチ、全身性エリテマトーデス、進行性全身性硬皮症、多発性硬化症、アレルギー性腎炎、先天性溶血性貧血、慢性白血球減少症、慢性血小板減少性紫斑病、筋筋性多発性神経炎及び皮膚筋炎等に対して、有効な治療薬としてその効果を發揮し得る可能性が明らかにされた。更に、本発明による化合物は化粧品、化学繊維、皮膚及び合成

洗剤等によって起る接触アレルギー及び導管充盈における細胞反応の抑制又は予防にも効果を示すものである。

又、一般式Iで示される化合物はそのヒステジン脱羧酵素の阻害作用に基づく抗炎症作用だけでなく、細胞の障壁膜のアレルギー性疾患、例えば気管支喘息、結核、慢性皮膚炎、ツン病、アレルギー性鼻炎、アレルギー性胃炎等の治療薬として有用な薬物と考えられる。

本発明の新しい薬用は、免疫学的機序によつてかかる即時型及び遅延型アレルギー疾患、特に自己免疫疾患に対して適用され、活性物質として自己一般式Iで示されたペソスマニラリコ酸の1種又は2種以上を含むものである。本発明の免疫疾患治療剤は、固体又は液体の医薬用固体と混合して調製され、経口投与又は非経口投与することができる。経口投与用の固体組成物は圧縮錠剤、カプセル剤、散剤、溶液剤及びトローチ剤を組

合する。これら固体組成物を調製するには、自己一般式Iで示される化合物の1種又は2種以上を、例えば乳糖、レバ糖、ソルビット、マヌニクト、デンプン、糊精カルシウム、アミロベクチン、セロロース等固体の粉を粉末状体と混合し、必要に応じ適当な着色料、結合剤等の補助剤を添加するとが出来る。

又、無限水素ナトリウム等の堿基性緩衝塩を添加した服用に供する性質を有したものは、崩壊からの吸収を向上させる効果がある。

経口投与用液体組成物は、例えば、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール等の通常使用される不溶性物質を含む乳剤、懸液剤、混悬剤及びシロップ剤を包含する。又、これらの調製にあたって適当な促進剤、防腐化剤、甘味剤、香料、保存剤等を使用することが出来る。注射剤としては、水、生理食塩水、葡萄糖水等が用いられる。本発明の化合物として該医薬用水が用いられるが、本発明の化合物は一般に酸性の大め、エタノール、ブ

される。後者の薬剤としては、脂肪、ラノリン、ワセリン、パラフィン、グリコール類及び高級アルコール類が用いられ、必要に応じ界面活性剤、保存剤等を加えることが出来るが、水軟膏又は乳水ワセリン等の乳化性基剤、又はワセリン、プラスチベース等の油性基剤を用いるのが適当であり、微粉砕した活性物質と均一に練和することにより調製される。

本発明に基づく医療用組成物中の活性物質の合量は、使用条件に応じて変えることが出来、必要なならば所要の治療効果が得られる様な比率を組成しなければならない。投与量及び投与回数は施設される疾患の種類、症狀、投与経路、患者の年令及び体重等の条件に基づいて決定される必要があるが、一般に過延的を絶遠とする自己免疫疾患の治療に用いる際には比較的長期の連続投与を必要とし、経口投与又は坐薬で処置する場合の1日当たりの投与量は活性物質とし成人患者で10~500mg、

なく三塩化鉄、又は塩化テオニル等の脱水存在下にアミン誘導体と反応させることにより、製造することも出来る。

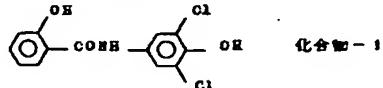
これらの反応において、サリチル酸誘導体又はその他のヘロダム化物の2位が水酸基である場合はアセチル基等で保護したのち結合することが好ましく、反応後必要に応じ常法により脱保護を行ふことが出来る。

上記の方法によって得られたベンズアニリド化合物の水酸基は必要に応じカルボン酸、又は酸ヘロダム化物を適当な脱水剤又は酸ヘロダム化剤の存在下で反応させ、エステル化することが出来る。

以下この実験例を示す。

[実験例1]

5', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベニズアニリドの製造法



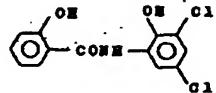
アセチルサリチル酸 858 g と塩化デオニル 10g を加え 35℃で一夜搅拌した後、過剰の塩化デオニルを減圧蒸去し、その残渣を 100 ml のアセトンに溶解し、アセチルサリチル酸塩化物のアセトン溶液を調製する。

2', 6'-ジクロル-4'-アミノフェノール 637 g をアセトン 10 ml に溶かし、ビリジン 0.02 ml を加え、この溶液を搅拌しながら、40 ml のアセチルサリチル酸より調製した無クロライドのアセトン溶液を滴下する。反応液を減圧蒸去し、残液に酢酸エチルを加えて溶解し、水、ついで 1 気圧水素ガスで洗浄した後、酢酸エチルを減圧蒸去し、残液にタノール、2 気圧水素化カリウム水溶液各 1 ml を加え、搅拌後搅拌し、しかし残り、2 気圧水素ガスで酸性になると沈殿が析出する。アセトナー水系で再結晶すると収率により、5', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベンズアーリドの白色針状結晶 662 g を得る。このもののIRは 217~219

cm⁻¹を示す。

【実験例 2】

5', 5'-ジクロル-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリドの調製法



化合物-2

5', 5'-ジクロル-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリド 270 g 及び 2', 6'-ジクロルアミノフェノール 25 ml をアセトン 50 ml に溶解し、0~5℃に冷却したのち、アセチルサリチル酸 178 g により実験例 1 の方法で調製した無クロライドのアセトン溶液を滴下する。

反応液を減圧蒸去し、残液を 2 気圧水素化カリウム水溶液 1 ml を加え重結晶で搅拌し、酢酸エチル化を行ったのち、残液酸性として生成する沈殿を分離し、活性炭で脱色後、アセトナー水系で再結晶すると収率により、5', 5'-ジクロル-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリドの白色針状結晶

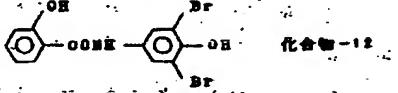
149 g を得る。

収率 49%

融点 222~223℃

【実験例 3】

5', 5'-ジクロロ-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリドの調製法



化合物-3

5', 5'-ジクロロ-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリド 270 g 及び 2', 6'-ジクロルアミノフェノール 25 ml をアセトン 50 ml に溶解し、0~5℃に冷却したのち、アセチルサリチル酸 178 g により実験例 1 の方法で調製した無クロライドのアセトン溶液を滴下する。

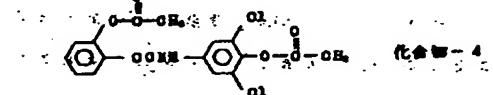
反応液を減圧蒸去し、残液を 2 気圧水素化カリウム水溶液 1 ml を加え重結晶で搅拌し、酢酸エチル化を行ったのち、残液酸性として生成する沈殿を分離し、活性炭で脱色後、アセトナー水系で再結晶すると収率により、5', 5'-ジクロロ-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリドの白色針状結晶 145 g を得る。このもののIRは 164~166 cm⁻¹で収率は理論値の 71.9%である。

収率 49%

融点 222~223℃

【実験例 4】

5', 5'-ジクロロ-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリドの調製法



化合物-4

5', 5'-ジクロロ-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリド 270 g 及び 2', 6'-ジクロルアミノフェノール 25 ml をアセトン 50 ml に溶解し、0~5℃に冷却したのち、アセチルサリチル酸 178 g により実験例 1 の方法で調製した無クロライドのアセトン溶液を滴下する。反応後、水 500 ml 中に反応液を注入し、析出する白色の沈殿を分離し、水洗、無酸性メタノールで再結晶すると収率により、5', 5'-ジクロロ-2', 2'-ジヒドロキシベンズアーリドの白色針状結晶 145 g を得る。このもののIRは 164~166 cm⁻¹で収率は理論値の 71.9%である。

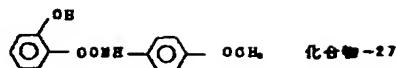
収率 49%

融点 222~223℃

融点 182~187℃

〔実験例5〕

2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリドの製造法

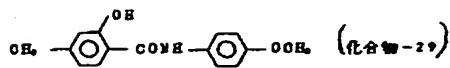


9
D-アニシジン 54g、ヒリシン 45g を 200ml のアセトンに溶解し、直温で搅拌下でアセチルシリアル酸ナトリウムから調製した酸クロライド溶液を滴下し、更に1~2時間搅拌して結合を完了する。

以下実験例1と同様の操作により目的とする2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリドが得られる。收得量 42g (收率 62%)、融点 162~163°Cである。

15 〔実験例6〕

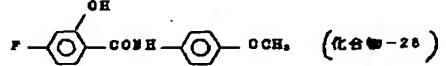
2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシベンズアリドの製造法



4-メチルアセチルシリアル酸ナトリウムを常法により調製クロライドとした後、200mlのアセトンに溶解する。一方、D-アニシジン 52g、ジメチルアミン 51g を 100mlのアセトンに溶解し、冰冷搅拌下で前記アセトン溶液を滴下し、更に1~2時間搅拌する。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルに溶解し、実験例1と同様の操作により目的とする2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシベンズアリドが得られる。收得量 53g (收率 88%)、融点 165~166°Cである。

〔実験例7〕

4-ブロモ-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリドの製造法



4-ブロモ-2-ヒドロキシ-4'-メチルシリアル酸ナトリウムとジメチルアミン 45ml を溶解し、前記アセトン溶液を冷却搅拌下に滴下する。更に2時間搅拌した後、アセトンを減圧留去し、2M-H2SO4 50ml を加え氷温で一夜搅拌し、2M-H2O1で、H4 以下に調整する。生成する沈殿を分離し、ベンゼンシリクロオクタインから再結晶することにより目的とする4-ブロモ-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアリド 42g を得る。(收率 63%) 融点 160~165°Cである。

以下実験例として本発明の先投抗血栓剤の組合せの製造例を示す。

6 (II) カプセル剤

経口投与に通用されるカプセル剤は、例えば次の様な組成で活性物質A.Iと本発明の一般式Iの化合物以下同じ)と賦形剤と一緒に配合し

硬セラチンカプセルに充填することにより調製

A.I	50mg
乳糖	150mg
てんぶん	40mg
タルク	40mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

用 規 定

压縮錠剤は、例えば次の様な配合組成で均一に混合し、通常の錠剤製造法により調製する。必要に応じ適当な崩壊性潤滑剤を加えることができる。

A.I	100mg
Na2HPO4	100mg
アビセル	75mg
てんぶん	50mg
タルク	7mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

特開昭52-110835 (1)

活性教育薬剤に活性物質(A.I.)の微粉末を加えて均一に混合して調製される。

A.I. 5% (w/v)

教育薬剤 95%

四、性・用

カカオ脂、ラクリン脂、イムヘウゼンエキス等、通常の調理放電的に使用しうる基剤と活性物質(A.I.)の微粉末を均一に混合し、調製する。

例えば次の様な組成で通常の性素の調達によって調製しうるが、必要に応じ活性を保存剤等を加えることが出来る。

A.I. 5% (w/v)

カカオ脂 65%

さらし蜜ローフ 15%

エマルジョン400(高硬度) 5%

水 15%

五、圖面の簡単な説明

第1図はBRDG装置により調製される活性塗アレ

CMO 10g 1-tablet
(15.0g)

四、性・用

水に溶解性の活性物質(A.I.)は、過酸化有機アミンを加えて可溶化しうるが、プロピレンジオール等のアルコール類を併用することも可能である。この場合には有機アミンの必要量を減少することが出来る。例えば、次の様な配合組成で通常の性・用の調法により調製しうるが、本数は空気硬化をうけ、着色しやすいため塗装後实干乾燥、アンプルに充填する。

A.I. 20% (w/v)

エーテルジルカミン 50%

ベンジルアルコール 10%

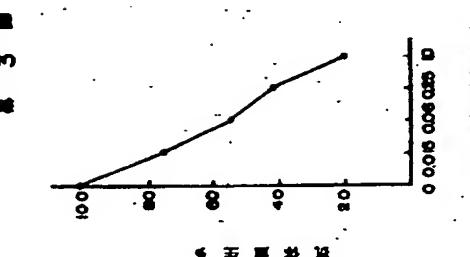
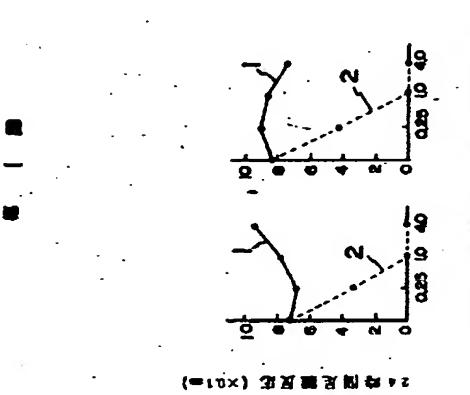
重炭酸ソーダ 0.2%

性・用蒸留水 100% 全量 100g 225~250

五、教育・用

ワセリン又はプラスチベース等の活性物質及び乳水教育、乳水教育又は乳水ワセリン等の乳

ルギーの抑制に及ぼす化合物1の影響、横軸は24時間後、マウス足底組織(X10倍)を示し、横軸はマウス1匹当たりの化合物1の皮膜内包及び経口投与量を示す。第2図はモルセットによるEAT(実験的アレルギー性教育腫瘍)に対する化合物1の炎症抑制率を示す。図中、○は軽い炎症率、◎は中度炎症率、●は重症率もしくは死率、△は無死率、■は死率を示し、POAはFreund'sの完全アリバンドを、NPは無活性蛋白を示す。第3図は本発明の化合物1がマウスの1次抗体産生に及ぼす影響を示す。グラフ横軸は抗体産生の量、横軸はマウス1匹当たりの化合物1の皮膜投与量を示す。



発明出願人

財團法人 教育生物化学研究会

代 理 人

矢 育 式

(外1名)

特開昭52-110835(14)

第1頁の続き

⑦發明者 高松旦

横浜市戸塚区俣野町1403番地 下

リームハイツ7棟206号

秦修明

藤沢市善行3の6の6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.